

# 降圧薬短期内服により $\dot{V}O_2$ -kinetics の時定数が変化した 本態性高血圧患者の 1 例 — 一定常負荷における Ca 拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、ACE 阻害薬内服の影響 —

田 中 繁 宏<sup>1)</sup>, 宮 本 忠 吉<sup>2)</sup>, 大 島 秀 武<sup>2)</sup>, 藤 本 繁 夫<sup>1)</sup>

A case of essential hypertensive patient with changes in time constant  
of  $\dot{V}O_2$  by short term internal use of anti-hypertensive drugs — the effect  
of Ca-antagonist,  $\beta$ -blocker and ACE-inhibitor on constant load exercise —

Shigehiro Tanaka<sup>1)</sup>, Tadayoshi Miyamoto<sup>2)</sup>, Yoshitake Oshima<sup>2)</sup> and Shigeo Fujimoto<sup>1)</sup>

(平成 7 年 12 月 21 日 受付)

## 要 旨

高血圧患者の降圧薬内服による運動適応能を評価するため、本態性高血圧患者 (23 歳、男性) に対して、降圧薬の短期間内服によるトレットミルでの  $\dot{V}O_2$ -kinetics の時定数に及ぼす影響を検討した。

Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、 $\beta$  遮断薬または偽薬を無作為に 1 週間内服し、トレットミルによる 70m/min の定常負荷を 6 分間施行し、 $\dot{V}O_2$  の時定数をそれぞれ求めた。

コントロールに比し、Ca 拮抗薬では時定数が短かった。 $\beta$  遮断薬ではコントロールおよび Ca 拮抗薬に較べ時定数が長かった。ACE 阻害薬ではコントロールと時定数かほぼ同じであった。本態性高血圧患者において、短期間の Ca 拮抗薬内服はステップ負荷に対する酸素摂取量の応答の速さを改善する可能性が示唆された。

## はじめに

心、肺疾患患者の運動能力の評価に定常運動時の  $\dot{V}O_2$ -kinetics の有用性が報告されている<sup>1)2)3)</sup>。 $\dot{V}O_2$ -kinetics における時定数は、ステップ負荷に対する酸素摂取量の応答の速さを表し、主に心・循環系による酸素輸送能および筋組織での酸素利用能を反映していると考えられている。つまり、 $\dot{V}O_2$ -kinetics における時定数は運動適応能を示すと考えられる。一方、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬や  $\beta$  遮断薬は、一般的に高血圧症や虚血性心疾患の治療に使用されている。しかし、合併症のない本態性高血圧症において、降圧薬内服により運動にどの程度の影響を及ぼすか等の研究は、詳しく検討されていない。これに関して、 $\beta$  遮断薬は日常活動性のある、合併症のない、本態性高血圧患者にとって、運動能力を低下させ、利益をもたらさないと報告<sup>4)</sup>や、さらに、本態性高血圧患者

1) 大阪市立大学保険体育科研究室, 2) 大阪市立大学大学院生活科学研究科健康生理学講座

のサーキットトレーニング中の降圧効果において、プロプラノロールやディルチアゼムの追加投与は意義がないとする報告<sup>5)</sup>等がある。

若・壮年者の本態性高血圧患者は日常生活において、急に軽い運動をする機会は多くあることは十分に想定できる。しかし、これらの患者において、降圧薬内服による急な軽い運動に対する運動適応能に及ぼす影響の研究は、今までにされていない。そこで今回、本態性高血圧患者（23歳、男性）に対して、降圧薬の短期間内服による、トレッドミルでの定常負荷の  $\dot{V}O_2$ -kinetics における時定数に及ぼす影響を検討した。

### 対象と方法

対象は3ヵ月間の食事療法、運動療法で降圧の得られなかった合併症のない本態性高血圧症の23歳の男性。食事療法および運動療法後でも安静時血圧は、140/108mmHgであった。

### プロトコール

無作為に3種の薬剤（Ca拮抗薬、ACE阻害薬、 $\beta$ 遮断薬）または偽薬を1種類ずつ、1週間内服させた。それぞれの薬剤投与1週間後に定常運動負荷を施行し、 $\dot{V}O_2$ の時定数を解析した。Ca拮抗薬としてニフェディピン20mg/日、ACE阻害薬としてエナラプリル5mg/日、 $\beta$ 遮断薬としてアテノロール25mg/日を使用した。

### 定常運動負荷試験

トレッドミルによる70m/分の定常負荷を6分間施行し、時定数を解析した(Fig.1)。運動前に6分間の立位安静時間を設定した。立位安静の5分後にトレッドミルを作動させ、6分後に直ちに歩行を開始した。運動後にも6分間の回復時間を設定した。

### 解析処理

酸素消費量はミナト医科学社製エアロモニターAE280を用いて測定し<sup>6)</sup>、呼気ガスはbreath by

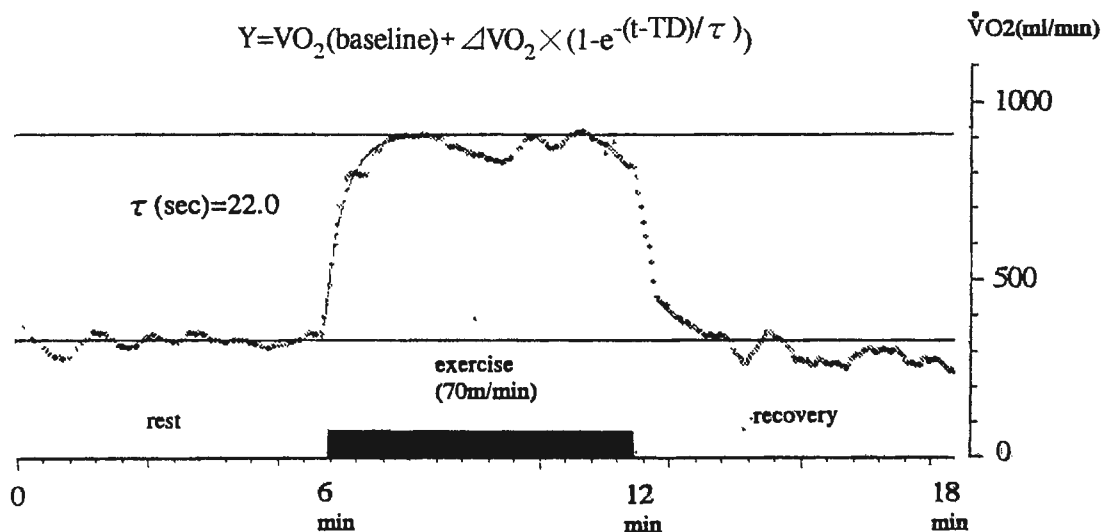


Fig.1 Time course of  $O_2$  uptake response to constant load exercise

breathで記録した<sup>7)</sup>。血圧はコーリン社製自動血圧計により安静時、運動中および回復時に1分毎に測定した。安静時血圧は立位安静時の5分間の血圧を平均した。心拍数はフクダ電子社製ダイナスコープDS-502により連続監視し、記録した。トレッドミルによる70m/分の定常負荷での

$\dot{V}O_2$ -kineticsは、breath by breathでのデータから9呼吸毎の移動平均により評価した。時定数は、安静時の $\dot{V}O_2$ をベースラインとして、運動開始時の $\dot{V}O_2$ の反応の立ち上がりを、指数関数として算出した<sup>8)9)</sup>(Fig.1)。

Table 1 Changes in time constant,  $\dot{V}O_2$ , heart rate and blood pressure in each study day

Drug	Control (placebo)	Ca-antagonist	$\beta$ -blocker	ACE-inhibitor
Time Constant (sec)	22.0	17.1	26.7	21.4
$\dot{V}O_2$ (ml/min)				
Rest	322	324	339	320
Exercise	900	896	972	930
Heart Rate (/min)				
Rest	83	106	74	102
Exercise	105	115	83	117
Blood Pressure (mmHg)				
Rest systole/diastole	140/108	124/88	136/100	130/95
Exercise systole/diastole	146/93	130/70	146/88	138/86

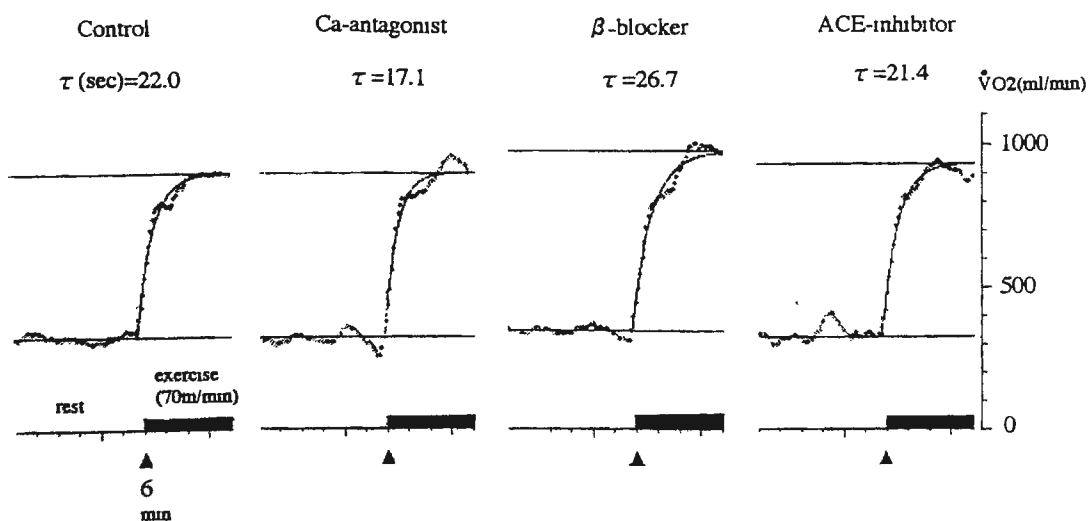


Fig.2  $\dot{V}O_2$  kinetics in each study day

## 結 果

各定常運動負荷試験における安静時の  $\dot{V}O_2$  は、320~339ml/min であり、運動時の  $\dot{V}O_2$  は、896~972ml/min であった (Table 1)。安静時および定常運動負荷時の定常状態での  $\dot{V}O_2$  は各々で著明な偏りを示さなかった。 $\dot{V}O_2$  の時定数は、コントロール (偽薬内服時) では 22.0 秒、カルシウム拮抗薬内服時では 17.1 秒、ACE 阻害薬内服時では 21.4 秒、 $\beta$  遮断薬内服時では 26.7 秒であった (Fig. 2, Table 1)。安静時血圧は、コントロールでは 140/108mmHg、カルシウム拮抗薬では 124/88mmHg、ACE 阻害薬では 130/95mmHg、 $\beta$  遮断薬では 136/100mmHg であった (Table 1)。運動中の血圧は 3 種の降圧薬内服中では低下していた。安静時の心拍数はカルシウム拮抗薬内服時および ACE 阻害薬内服時ではコントロールより多く、 $\beta$  遮断薬内服時はコントロールより少なかった (Table 1)。定常運動負荷時の心拍数はカルシウム拮抗薬内服時および ACE 阻害薬内服時ではコントロールよりやや多く、 $\beta$  遮断薬内服時はコントロールより少なかった (Table 1)。

## 考 察

$\dot{V}O_2$ -kinetics の時定数は、カルシウム拮抗薬の 1 週間内服により短縮し、運動適応能を改善する可能性が示唆された。逆に、 $\beta$  遮断薬では時定数が延長した。ACE 阻害薬では時定数はコントロールの時定数とあまり変わらなかった。降圧効果は、3 種の薬剤で認められた。1 週間の各薬剤の内服では特に副作用を認めなかった。

カルシウム拮抗薬は末梢血管を拡張し、降圧する<sup>10)</sup>。Fick の式より、 $\dot{V}O_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2)$  と示され、定常状態を前提として、酸素摂取量は心拍出量と動静脈酸素含量較差の積で表わされる。ここで、 $\dot{V}O_2$ -kinetics における時定数は、ステップ負荷に対する酸素摂取量の応答の速さを示し、

主に心・循環系による酸素輸送能および筋組織での酸素利用能を反映していると考えられている。カルシウム拮抗薬は末梢血管を拡張し、末梢血管での酸素利用能を増大する可能性が考えられる。このために時定数が短縮したと考えられる。

一般に、 $\beta$  遮断薬は心拍出量の低下、レニン分泌抑制、交感神経機能抑制により降圧する。 $\beta_{1+2}$  遮断薬と選択的  $\beta_1$  遮断薬では、一般臨床、大きな差異を認めない<sup>10)</sup>。一方、 $\beta_{1+2}$  遮断薬による治療は、活動性のある高血圧患者には適していないとされる。その理由は、 $\beta_{1+2}$  遮断薬は運動能力を低下させ、運動訓練にも悪影響を及ぼすからである。しかし、運動中に非常に高い収縮期血圧を示す患者には、選択的  $\beta_1$  遮断薬は、運動中の収縮期の降圧効果および脈拍を下げる効果により、有利である可能性もあるとの報告<sup>4)</sup> もある。 $\beta$  遮断薬は心拍出量を低下させること、および交感神経機能抑制作用を有することにより、 $\dot{V}O_2$  を急俊には増加させにくいと考えられる。そのため本例では、時定数がコントロールより長くなったと考えられる。選択的  $\beta_1$  遮断薬のアテノロールは運動適応能を低下させるために、活動性のある本例に対し、治療薬としてアテノロールを投与するのは適していないと考えられる。

ACE 阻害薬はアンギオテンシン II の減少、アルドステンの減少、キニンの増加により降圧する。ACE 阻害薬は末梢血管を拡張するか、心機能障害のない高血圧患者では心拍出量はほとんど変化させないと考えられている<sup>10)</sup>。本例において、 $\dot{V}O_2$  の時定数はコントロールでは 22.0 秒、ニフェディピン内服時では 17.1 秒、エナラプリル内服時では 21.4 秒であった。エナラプリルの末梢血管の拡張作用により、末梢血管での酸素利用能が増大し、 $\dot{V}O_2$  の時定数が短縮する可能性が考えられる。しかし、本例ではエナラプリル内服時の  $\dot{V}O_2$  の時定数はコントロールよりそれほど短縮

なかった。このことは、エナラプリルの末梢血管拡張作用はニフェディピンの末梢血管拡張作用より強くないと考えられる。しかし、いずれにせよ  $\dot{V}O_2$  の時定数に及ぼす薬剤の効果を論じるには、症例を重ね検討する必要かあると考えられた。

45 歳から 69 歳までの軽症本態性高血圧患者において、薬物療法 + 非薬物療法の方が非薬物療法のみより、心臓血管系と他の臨床的事故を予防するうえで効果かあるとされている<sup>10)</sup>。これには諸家、それほど大きな異論はないと考えられる。しかし、降圧薬治療のための血圧値と観察期間は、国際的には各国の基準により一致しない。日本では、血圧値は収縮期血圧 160mmHg 以上、または拡張期血圧 95mmHg 以上とされ、観察期間は 3 ヶ月とされている。その間、食事、運動療法がすすめられている。一方、若・壮年者の本態性高血圧患者について、運動訓練に関する降圧薬の影響の研究はほとんどされていない。

本症例で、定常負荷時の  $\dot{V}O_2$  kinetics の時定数は、カルシウム拮抗薬の 1 週間の内服により短縮し、運動適応能を改善する可能性が示唆された。 $\beta$  遮断薬では時定数が延長し、運動適応能を改善しないと考えられた。日常活動性のある若・壮年者の本態性高血圧患者について、トレーニングや運動適応能に関する降圧薬の影響の研究はほとんどない。今後、症例を重ね、一層の研究が必要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Koike, A., Yajima, T., Adachi, H., Shimazu, N., et al. Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 1995;91: 1719-1724
- 2) Sietsema, K.E. Oxygen uptake kinetics in response to exercise in patients with pulmonary vascular disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145:1052-1057
- 3) 栗原直嗣、藤本繁夫、平田一人、田中繁宏、藤井

達夫、大塚敏広、若山公作、武田忠直. COPD 患者の定常負荷時の  $\dot{V}O_2$ -kinetics の意義. 1993 年度呼吸不全調査研究 125-128

- 4) van Baak, M.A. Hypertension,  $\beta$ -adrenoceptor blocking agents and exercise. *Int. J Sports Med* 1994;15:112-115
- 5) Kelemen, M.H., Effron, M.B., Valenti, S.A., et al. Exercise training combined with antihypertensive drug therapy. *JAMA* 1990;263:2766-2771
- 6) Shimada, Y., Yoshida, I., Hirata, T., et al. Evaluation of system for on-line analysis of  $\dot{V}O_2$  and  $\dot{V}CO_2$  for clinical applicability. *Anesthesiology*. 1984;61:311-314
- 7) Beaver, W.L., Wasserman, K., Whipp, B.J. On-line computer analysis and breath-by-breath graphical display of exercise function tests. *J Appl Physiol*. 1973;34:128-132
- 8) Sietsema, K.E., Daly, J.A., Wasserman, K. Early dynamics of  $O_2$  uptake and heart rate as affected by exercise work rate. *J Appl Physiol* 1989;67:2535-2541
- 9) Koike, A., Wasserman, K., Mackenzie, D.K., Zanonato, S., et al. Evidence that diffusion limitation determines oxygen uptake kinetics during exercise in humans. *J Clin Invest*. 1990; 86:1698-1706
- 10) 飯村攻、照屋寛、後藤英司他. 内科 南江堂 1995, 7 5 797-812
- 11) Neaton, J.D., Grimm, R.J., et al. Treatment of mild hypertension study-final results-. *JAMA*. 1993;270:713-724